REALE ACCADEMIA DEI LINCEI
Anno CCLXXV (1877-78)

SULLA
DEGENERAZIONE DEI NERVI RECISI.

NOTA

DI

GIUSEPPE COLASANTI



Lavoro eseguito nel Laboratorio d'Anatomia e Fisiologia comparata
della R. Università di Roma. X.

ROMA
COI TIPI DEL SALVIUCCI
1878

Serie 3.ª — *Memorie della Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.*
Vol. II.° — *Seduta del 4 marzo 1878.*

I processi istologici che accompagnano la degenerazione dei nervi recisi, negli ultimi decenni furono tanto sovente e tanto diffusamente trattati (1) che chi vuole nuovamente tornare sulla questione, deve esservi spinto da un motivo speciale il quale possa servirgli di giustificazione rimpetto al mondo scientifico. Nel nostro caso questo motivo era doppio.

Come già trovasi esposto in un altro luogo (2), il primo e più immediato impulso a questa ricerca ci venne dato dalla scoperta dei segmenti midollari e dagli altri fatti nuovi relativi alla struttura della fibra nervosa midollare. Dopo questa scoperta ci parve molto utile, dal punto di vista istologico, di ripetere l'esame microscopico della degenerazione dei nervi recisi; perchè tutti i lavori anteriormente pubblicati su questo argomento furono intrapresi senza che si avesse conoscenza della vera struttura della fibra nervosa. Era dunque opportunissimo che questi fossero soggetti ad una ulteriore revisione.

L'esame della degenerazione dei nervi recisi ci parve suscettibile di un ulteriore progresso non solo nella direzione delle ricerche istologiche, ma anche in rapporto a quelle fisiologiche. Infatti la letteratura che si riferisce a tale questione ci è sembrato che presentasse ancora una lacuna di natura fisiologica. In nessun luogo, per quanto ci fu possibile consultare le memorie originali, abbiamo trovato discussa la questione, se la degenerazione del moncone periferico, la quale segue

(1) La letteratura sulla degenerazione e sulla rigenerazione dei nervi recisi, fino dall'anno 1872 si trova completamente registrata nel lavoro di Benecke (*Ueber die histologischen Vorgänge in durchschnittenen Nerven.* — Virchow's Archiv. LV pag. 496) nel quale dall'anno 1838 in poi sono riportati non meno di 47 autori i quali nell' assieme hanno pubblicato 84 differenti comunicazioni. Oltre il sopra ricordato lavoro di Benecke sono poi venuti a nostra cognizione ancora le seguenti comunicazioni: 1) Ranvier, *De la dégénérescence des nerfes après leur section.* — Comptes rendus LXXV, 1831. 1872. 2) Ranvier, *De la régénération des nerfs sectionnès.* — Comptes rendus LXXVI, 491, 1873. 3) Eichhorst. *Ueber Nervendegeneration und Regeneration.* — Virchow's Archiv. LIX, 1. 1874. 4) Cossy et Dejerine. *Recherches sur la dégénérescence des nerfs séparés de leurs centres trophiques.* — Archives de Physiologie normale et pathologique 1875, pag. 567. 5) Engelmann, *Ueber Degeneration von Nervenfasern.* — Pflueger's Archiv. XIII, pag. 474, 1876. 6) Bakowiecki, *Zur Frage vom Verwachsen der peripherischen Nerven.* — Arch. f. mikr. Anatomie XIII, pag. 420, 1876.

(2) F. Boll, *Studi sulle immagini microscopiche della fibra nervosa midollare* (Lavoro eseguito nel Laboratorio d'Anatomia e Fisiologia comparata della R. Università di Roma. VI.) Atti della R. Accademia dei Lincei. Anno CCLXXIV (1876-77).

la recisione di un nervo misto, abbia luogo parimente e contemporaneamente in tutte le fibre, motrici o sensitive, le quali non si trovano più in continuità con l'organo centrale, o se alle funzioni differenti delle singole fibre nervose corrispondano anche delle differenze nel decorso o nella durata del processo patologico.

È singolare che, fra i molti autori che si occuparono di una tale questione, nessuno abbia mai tenuto conto di questa circostanza. Ciò prova, che il maggior numero di quelli che finora studiarono quest'argomento a preferenza vollero far rilevare i fatti d'anatomia microscopica, ed attaccarono solo una importanza secondaria all'interesse fisiologico che si lega alla questione della recisione dei nervi.

Questa subordinazione degli interessi fisiologici agli anatomici, fa sentire i suoi deplorevoli effetti ancora in un altro caso. Si può scorrere tutta la letteratura sulla recisione dei nervi senza trovare in essa una soluzione definitiva della importante questione, se il processo degenerativo che ha luogo nel moncone periferico sia simultaneo o progressivo, cioè se la degenerazione attacchi in uno stesso tempo tutti i punti del nervo troncato, o se invece si propaghi da una all'altra sezione nervosa come un processo patologico progressivo. La maggioranza degli autori non tocca punto questa questione, ed i pochi che la discutono sono fra loro in contradizione. In fatti, mentre secondo Erb la degenerazione progredirebbe dal punto del taglio in direzione centrifuga, W. Krause ritiene al contrario, che la degenerazione si origini nelle finissime diramazioni e progredisca verso il centro. Ultimamente altri autori (Schiff, Lent, Hertz, Engelmann) sostengono una terza teoria, cioè che la degenerazione nasca contemporaneamente in tutta la lunghezza del moncone separato dal suo centro.

Per poter sostituire a queste contradizioni dei fatti positivi ci parve indispensabile di intraprendere una metodica ricerca. Nei porcelli d'India venne preparato il nervo sciatico nel punto ove esso esce dal bacino e contemporaneamente ne venne esciso un piccolo pezzo della lunghezza di 3-5 millimetri. In queste esperienze ci siamo serviti di animali giovani ed adulti, e nell'assieme abbiamo ripetuta l'operazione 48 volte. A determinati intervalli di tempo furono uccisi gli animali, ed ogni volta esaminati con il microscopio: *a*) il moncone periferico immediatamente vicino al taglio; *b*) un pezzo del moncone periferico distante non più di un cent. dal punto della recisione; *c*) un pezzo del moncone periferico, 4 cent. all'incirca distante dal luogo della recisione; *d*) un ramo muscolare della gamba proveniente dal nervo sciatico; *e*) un ramo cutaneo della gamba proveniente dallo sciatico, ambedue possibilmente lontani dal luogo della recisione. Non ci siamo mai occupati di fare preparazioni microscopiche del moncone centrale, perchè non entrava nelle nostre intenzioni lo studio delle alterazioni istologiche che in esso possono occorrere.

Meritano uno studio speciale quelle alterazioni microscopiche che si osservano nel moncone periferico e che effettuansi immediatamente in vicinanza del luogo della recisione. In rapporto ad esse possiamo confermare completamente i fatti recentemente pubblicati da Engelmann; che cioè nelle prime 24 ore dopo la operazione è dimostrabile in tutte le fibre nervose, che furono lese dal taglio, una alterazione caratteristica che si estende fino al più prossimo anello di Ranvier, giammai però oltre di questo. La nuova sezione nervosa che incomincia al di là di

quest'anello mostra una struttura perfettamente normale. Con più evidenza, che nelle preparazioni fatte con acido osmico e raffigurate dall' Engelmann, questo fatto si accentua nell'esame a fresco con la soluzione fisiologica di cloruro sodico (vedi fig. 1ª 2ª). È difficilissimo del resto dire in cosa consista questa alterazione della sezione nervosa lesa. In essa non distinguesi più nè guaina midollare nè cilindro assile: lo spazio interno della guaina dello Schwann viene occupato da una massa del tutto omogenea di forte refrazione, e priva di determinata struttura. Questo stato microscopicamente non ha alcuna somiglianza con quello che fu finora generalmente chiamato degenerazione delle fibre nervose, e sarebbe perciò utilissimo, per allontanare equivoci ed ambiguità, di introdurre per questa alterazione un nome differente e più significativo, per esempio quello di *alterazione traumatica delle fibre nervose*.

Tanto del luogo della recisione e del processo traumatico che ivi si sviluppa. Con questo processo la degenerazione propriamente detta non ha nulla da fare. La degenerazione si distingue dal processo non solo per lo aspetto microscopico ma anche perchè essa non si sviluppa mai nelle prime 24 ore, anzi deve decorrere almeno il triplo di quest' intervallo di tempo avanti che ne appaiano le sue prime tracce. Da questo momento però la degenerazione, nè predilige, nè trascura determinate parti del nervo, ma attacca contemporaneamente e parimente tutte le sezioni nervose che non sono più in relazione con i centri, senza che vi faccia ostacolo la loro più o meno grande distanza dal centro, o la loro speciale funzione fisiologica motoria o sensitiva. La degenerazione dei nervi recisi non ha dunque nessuna relazione diretta col processo del trauma stesso. Infatti essa incomincia indipendentemente in ogni singola sezione nervosa di Ranvier, perchè fu interrotta quella continuità funzionale e nutritiva con i centri nervosi, la quale pare sia una condizione indispensabile acciocchè ogni singola sezione nervosa si mantenga nel suo stato normale.

Avanti di descrivere minutamente il processo istologico della degenerazione dei nervi, sarà opportuno di spendere qualche parola sulla struttura normale delle fibre nervose che cómpongono il nervo sciatico del porcello d'India. In tutti i punti essenziali la loro struttura somiglia esattamente a quella delle fibre nervose dello sciatico della rana, dalle quali differiscono per le loro minori dimensioni. Inoltre differiscono anche per certe particolarità di struttura che offrono i singoli segmenti midollari, i quali nel porcello d'India ordinariamente s' internano, ciascuno dentro al segmento contiguo che lo abbraccia, molto più di quello che suole avvenire nella rana (vedi fig. 1ª). Come fu già rilevato da Boll ([1]), in moltissime fibre nervose poi si osserva lo *sfibramento* delle estremità libere dei segmenti midollari. Questo sfibramento, che nella rana si trova soltanto in via eccezionale, ed in tal caso debolmente accentuato, nel porcello d'India apparisce invece molto spiccato, e trovasi tanto frequente (anche nello stato freschissimo) che per le fibre nervose di questo animale deve essere considerato come una struttura caratteristica e quasi costante (vedi fig. 2ª).

Come venne già sopra accennato, avanti il 3° giorno non si osserva alcuna alterazione microscopica sulle sezioni nervose separate dall'organo centrale, ma solo

[1]) l. c. p. 8.

dopo 72 ore [1] si osservano le prime tracce di una alterazione obiettiva. Comparata con la immagine microscopica di una fibra nervosa normale, la guaina midollare, nelle sezioni nervose separate dall' organo centrale, apparisce evidentemente alterata, la sostanza dei singoli segmenti midollari si mostra ingrossata e nello stesso tempo meno refrangente. Nelle successive 24 ore questa alterazione si accentua sempre più, e dopo trascorso il 4° giorno i doppî contorni i quali limitano la fibra nervosa (cioè i tagli ottici della sostanza dei singoli segmenti midollari) sono inspessiti quasi del doppio ed appaiono nello stesso tempo più opachi. In questo caso si riceve l' impressione come se i segmenti midollari constassero di parafina o di sostanza dotata di proprietà ottiche consimili (vedi fig. 3ª). Le ulteriori alterazioni, le quali hanno luogo nel decorso del giorno susseguente, si riferiscono ai punti di contatto per i quali si riuniscono vicendevolmente i segmenti midollari. A misura che la sostanza dei segmenti midollari si rigonfia, i loro margini liberi perdono il loro taglio acuto, e facendosi più ottusi si staccano dai margini liberi dei segmenti vicini, così che la composizione dei singoli segmenti che formano la guaina midollare a quest' epoca apparisce alquanto slegata. Questo slegamento continua a fare degli ulteriori progressi e ben presto la fibra nervosa raggiunge uno stadio nel quale non si può più parlare di una guaina midollare nel vero senso della parola. I singoli segmenti midollari, retraendo vicendevolmente i margini liberi, si staccano completamente fra di loro e, riunendo contemporaneamente alle due libere estremità il loro margine su se stesso, si chiudono per cambiarsi in formazioni indipendenti e rassomiglianti a gocciole. I due disegni 4° e 5° sono destinati a raffigurare questo processo. Quando questo processo è completamente terminato e tutti i singoli segmenti midollari si sono perfettamente chiusi (cosa che in genere ha luogo sul finire del 6° giorno dopo la recisione) la fibra nervosa appare composta da una serie di singoli pezzi indipendenti di forma cilindrica allungata, ognuno dei quali corrisponde ad un segmento midollare primitivo. Ciascuno di questi pezzi mostra la forma di una gocciola irregolare ed ha uno splendore opaco di grasso, come se fosse formato di parafina (vedi la fig. 6ª) [2].

Con questa trasformazione in gocciole chiuse può dirsi terminata la prima fase della degenerazione, anzi si può dire che la degenerazione delle fibre midollari

(1) Questa determinazione di tempo, come tutte le altre che seguiranno, si riferisce esclusivamente al porcello d' India e non si pretende che abbia un valore generale. Nello sciatico della rana, con il quale abbiamo fatta qualche esperienza di controllo, si osservano le alterazioni microscopiche (del resto identiche in tutto a quelle del porcello d' India) dopo decorse parecchie settimane.

(2) Da un semplice ragionamento risulta che il processo ora descritto della chiusura dei singoli segmenti midollari debba compiersi relativamente molto più presto nelle fibre nervose di un calibro più fino, che in quelle di un calibro più forte. Così si spiega il fatto che nei nervi cutanei i quali constano quasi esclusivamente di fibre finissime, la degenerazione si produca più presto che nei nervi muscolari. Questa differenza (la quale probabilmente ha indotto W. Krause ad ammettere una degenerazione esordiente dalle diramazioni più fini e propagantesi verso il centro) ha certamente nulla da fare colla diversità delle funzioni, perchè anche nel tronco comune dello sciatico e nei nervi muscolari la degenerazione attacca più presto le fibre più sottili che le fibre più forti (Vedi anche per questo la spiegazione di Hertz, Virchow's Archiv XLVI, pag. 260).

consista essenzialmente in quest'alterazione dei segmenti midollari, nella loro trasformazione in *gocciole midollari*, come noi intendiamo chiamare i singoli pezzi cilindrici che si producono nella trasformazione di ciascuno dei segmenti midollari. Le alterazioni che seguono sono, per così dire, di natura molecolare, o almeno completamente sprovviste di un determinato carattere istologico. Vogliamo comprendere sotto il termine collettivo di alterazioni secondarie, quelle ulteriori modificazioni che subisce la fibra nervosa dopo la trasformazione dei segmenti midollari in gocciole midollari, cioè dopo il 6° giorno della avvenuta recisione del nervo. Queste alterazioni secondarie principalmente consistono in ciò, che le singole gocciole midollari, cominciano a mostrare sulle loro superficie numerose irregolarità, pieghe, sporgenze e depressioni. Queste pieghe in prima decorrono parallele all'asse longitudinale della fibra nervosa e della gocciola midollare (vedi le fig. 7ª e 8ª), ma molto presto però appaiono anche delle pieghe più irregolari, oblique e finalmente trasverse. A misura che queste ultime si approfondiscono, producono la scissione delle singole gocciole midollari in due parti separate più piccole e ben presto (circa il 10° giorno dopo la recisione) per questo processo di divisione, il quale successivamente si estende a tutte le gocciole midollari, viene ad essere quasi raddoppiato il numero delle primitive gocciole midollari e segmenti midollari, i quali originariamente si trovano nella sezione nervosa. In cambio dei cilindri allungati primitivi si vedono delle gocciole tonde (vedi la fig. 9ª). In queste gocciole arrotondate, il numero delle quali va continuamente aumentando per ulteriori divisioni, appariscono presto grandi e piccoli globicini di forte refrazione l'aspetto dei quali fa rammentare le fine gocciole di grasso (vedi la fig. 10ª). Più tardi ancora i limiti fra le singole gocciole spariscono ed il contenuto della fibra nervosa si trasforma in una massa omogenea, come in un detritus, la quale consta di una sostanza fondamentale granulosa ove si trovano sospesi globicini grandi, piccoli e piccolissimi, dello splendore del grasso, più vi si rinvengono dei nuclei liberi e delle cellule migratorie.

Sulla provenienza di quest' ultime formazioni e sui processi intimi che danno luogo alla formazione delle gocciole grassose non sappiamo dir nulla di determinato, ma dobbiamo lasciare agli osservatori che ci seguiranno e più specialmente ai cultori della chimica la soluzione di codeste questioni, ed in particolar modo la decisione se le gocciole grassose realmente constino o no di una sostanza grassa. In egual modo abbiamo anche trascurato di esaminare le ultime ed importanti asserzioni del Ranvier sul comportarsi dei nuclei dello Schwann nella degenerazione dei nervi recisi, e ciò perchè nel presente lavoro ci siamo fatti guidare da uno scopo solo, cioè abbiamo voluto determinare e descrivere fedelmente la parte che nella degenerazione dei nervi recisi prendono i segmenti midollari rimasti sconosciuti agli anteriori osservatori. Partendo da questo punto di vista abbiamo trovato che il processo istologico, il quale è del tutto caratteristico per la degenerazione dei nervi recisi, restò completamente ignoto a tutti i nostri antecessori. Esso consiste nella (probabilmente attiva) alterazione dei segmenti midollari e nella loro trasformazione in gocciole midollari. Solo dopo la formazione di queste gocciole midollari si producono in esse, e per mezzo di esse quei processi, che finora hanno attirato l' attenzione degli autori e che fino ad oggi furono considerati come caratteristici del processo istologico della

degenerazione dei nervi: ma ai quali noi però non possiamo che attribuire una importanza secondaria, considerandoli di sola natura molecolare e non istologica.

Finalmente ci sia permesso di toccare ancora un'altra questione, la quale finora nella letteratura sulla recisione dei nervi ha avuto una grande anzi la grandissima parte, cioè la questione se nelle fibre nervose separate dal centro il cilindro assile si mantenga o deperisca. Quelli che si accostano alla prima opinione, in quanto si tratta della struttura normale del cilindro assile, debbono adottare l'originaria idea degli Istologi secondo la quale il cilindro assile nello stato fresco rappresenta una formazione solida. Chi invece, rispetto alla struttura del cilindro, accetta i risultati delle ricerche istologiche più recenti e gli attribuisce una consistenza liquida o semi-liquida, troverà a priori delle difficoltà per persuadersi della persistenza del cilindro assile nei nervi separati dal centro. Il fatto poi che il cilindro assile nella fibra nervosa recisa realmente deperisce, deve essere riconosciuto come certissimo da ognuno che con precisione segua le alterazioni della guaina midollare nella degenerazione dei nervi e che tenga conto del fatto che il sopra descritto processo della chiusura dei singoli segmenti midollari non può aver luogo, senza che contemporaneamente il cilindro assile venga spezzato e suddiviso in altrettanti pezzi quanti esistevano segmenti midollari e quanti se ne chiudono per formare gocciole midollari. Ogni singola gocciola midollare deve racchiudere nel suo interno un pezzo della sostanza del cilindro assile che corrisponde alla sua lunghezza, e questo processo che in tutta la lunghezza della fibra nervosa costantemente si ripete, deve avere per conseguenza immediata e necessaria lo spezzamento del cilindro assile che, come formazione continua, è immancabilmente distrutto.

Roma, 1 febbraio 1877.

Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6.



Fig. 7.

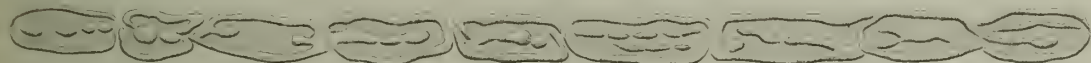
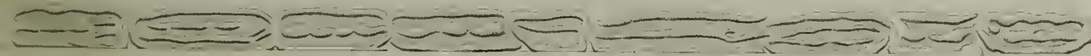


Fig. 8.



SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA

Tutte le preparazioni disegnate provengono dal nervo sciatico del porcello d' India; tutte sono saminate nella soluzione fisiologica di cloruro sodico ed ingrandite esattamente 540 volte.

Fig. 1.ª Fibra nervosa nel luogo del taglio 24 ore dopo la rescisione: l'alterazione traumatica ella sezione nervosa si estende dal taglio solo fino all'anello di Ranvier, la sezione nervosa che ıcomincia al di là dell'anello mostra una struttura completamente normale.

Fig. 2ª come la Fig. 1.ª I segmenti midollari della sezione nervosa rimasta ancora normale ıostrano tutti ai loro termini liberi uno spiccato sfibramento.

Fig. 3.ª Fibra nervosa del tronco del nervo sciatico, distante parecchi centimetri dal luogo del ıglio, 3 giorni dopo la recisione. Incomincia l'alterazione dei segmenti midollari, la sostanza dei ıali è ingrossata già quasi del doppio.

Fig. 4.ª Fibra nervosa al 5° giorno dopo la recisione. I segmenti midollari incominciano a iogliersi fra loro nei rispettivi punti di contatto.

Fig. 5ª e 6.ª Fibre nervose del 6° giorno dopo la recisione. I segmenti midollari si trasfor-ano in gocciole midollari.

Fig. 7ª e 8.ª Fibre nervose all' 8° giorno dopo la recisione. Le gocciole midollari vengono terate per mezzo di pieghe le quali a preferenza, decorrono lungo l' asse longitudinale della fibra ərvosa.

Fig. 9.ª Fibra nervosa al 10° giorno dopo la recisione. Oltre le pieghe longitudinali si for-ano anche depressioni trasverse che dimezzano le gocciole midollari aumentandone notevolmente il ımero.

Fig. 10ª. Fibra nervosa al 12° giorno dopo la recisione. Il numero delle gocciole midollari è raordinariamente aumentato e nel loro interno si mostrano numerosi globicini fortemente ri-lendenti.